

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08020584 A**(43) Date of publication of application: **23.01.96**

(51) Int. Cl.

C07D413/12
A61K 31/415
A61K 31/42
A61K 31/425
A61K 31/50
C07D403/12
C07D417/12
C07D487/04
C07D519/00

(21) Application number: **06152463**(22) Date of filing: **04.07.94**(71) Applicant: **TAKEDA CHEM IND LTD**

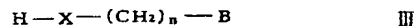
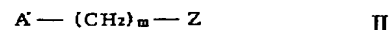
(72) Inventor: **YUKIMASA HIDEFUMI**
NAKAO MASAFUMI

(54) **IMIDAZOLE DERIVATIVE AND ITS USE**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject composition, having excellent antimicrobial activities, especially antimicrobial activities against bacteria such as *Helicobacter pylori* and useful for preventing or treating duodenal ulcer or gastric ulcer and preventing the relapse thereof.

CONSTITUTION: This imidazole derivative of formula I (A' is a condensed imidazolyl having at least one nitro group on the imidazole ring; X is O or S; B is a 5- or a 6-membered heterocyclic ring which may form a condensed ring; m and n are each an integer of 0-4] or its salt, e.g. 6-[(imidazol-2-yl)thio]-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine or its salt. The compound of formula I is obtained by reacting, e.g. a compound of formula II (Z is a reactive group) with a compound of formula III.



COPYRIGHT: (C)1996,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-20584

(43) 公開日 平成8年(1996)1月23日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 413/12	2 2 3			
A 6 1 K 31/415	A C L			
31/42	A C J			
31/425				
31/50	A D Z			

審査請求 未請求 請求項の数24 O L (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-152463	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)7月4日	(72) 発明者	行正 秀文 奈良県奈良市紀寺東口町683番地の3
		(72) 発明者	中尾 雅文 奈良県生駒市小瀬町720番74号
		(74) 代理人	弁理士 野河 信太郎

(54) 【発明の名称】 イミダゾール誘導体及びその用途

(57) 【要約】

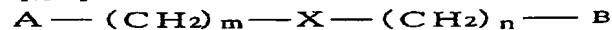
【構成】 式 (I') :

【化1】



〔式中、A'はイミダゾール環上に少なくとも1つのニトロ基を有する縮合イミダゾリル基を、Xは酸素原子又は硫黄原子を、Bは縮合環を形成していてもよい5又は6員複素環基を、m及びnはそれぞれ0~4の整数を示す〕で表されるイミダゾール誘導体又はその塩、及び式 (I) :

【化2】



〔式中、Aはイミダゾール環上に少なくとも1つのニトロ基を有するイミダゾール-1-イル又は縮合イミダゾリル基を示し、他の記号は前記と同意義を示す〕で表されるイミダゾール誘導体又はその医薬的に許容される塩を含有してなる抗菌剤及び抗潰瘍剤。

【効果】 本発明の化合物は、特にヘリコバクター・ピ

ロリに代表されるヘリコバクター属菌に起因する各種消化器系統の疾患及び潰瘍の予防又は治療に有効である。

【特許請求の範囲】

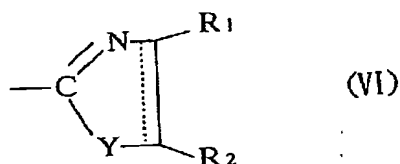
【請求項 1】 一般式 (I')



〔式中、A' はイミダゾール環上に少なくとも 1 つのニトロ基を有する縮合イミダゾリル基を、X は酸素原子又は硫黄原子を、B は縮合環を形成していてもよい 5 又は 6 員複素環基を、m 及び n はそれぞれ 0 ~ 4 の整数を示す〕で表わされるイミダゾール誘導体又はその塩。

【請求項 2】 B が、一般式 (VI)

【化 2】



〔式中、R₁ 及び R₂ はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは置換基を有していてもよいカルボキシル基を示すか、又は R₁ と R₂ はそれらが結合している炭素原子と共に窒素原子を含有していてもよい芳香環を形成していてもよく、R₁ 及び R₂ が結合している炭素原子間の結合は一重結合又は二重結合であり（一重結合の場合には 2 個の水素が付加されていることを示す）、Y は酸素原子、硫黄原子又は式

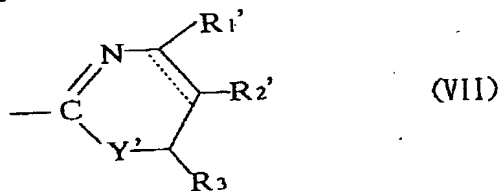
【化 3】



（式中、R₄ は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す）で表される基を示す〕で表わされる 5 員複素環基である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 3】 B が、一般式 (VII)

【化 4】



〔式中、R₁' 及び R₂' はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示すか、又は R₁' と R₂' はそれらが結合している炭素原子と共に窒素原子を含有していてもよい芳香環を形成していてもよく、R₁' 及び R₂' が結合している炭素原子間の結合は一重結合又は二重結合であり（一重結合の場合には 2 個の水素が付加されていることを示す）、R₃ は水素原子、炭化水素基又は複素環基を、Y' は酸素原子、硫黄原子又は基

【化 5】

* 【化 1】



を示す〕で表わされる 6 員複素環基である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 4】 縮合イミダゾリル基が、環を構成する原子として 2 ~ 4 個の窒素原子を有する請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 5】 A' が、イミダゾールと 6 員複素環との縮合イミダゾリル基である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 6】 A' が、イミダゾールと窒素原子を含有する 6 員複素環との縮合イミダゾリル基である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 7】 A' が、イミダゾールとピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン又はトリアジンとの縮合イミダゾリル基である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 8】 A' が、イミダゾールとピリジン又はピリダジンとの縮合イミダゾリル基である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 9】 A' が、2-又は 3-ニトロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル基である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 10】 A' が、2-又は 3-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル基である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 11】 R₁ 及び R₂ が、それぞれ水素原子又は置換基を有する低級アルキル基である請求項 2 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 12】 R₁ 及び R₂ の何れか一方が、モノ-又はジ-低級 (C₁₋₆) アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基である請求項 2 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 13】 R₁ 及び R₂ が、それぞれ炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝状のアルキル基である請求項 2 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 14】 X が硫黄原子である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 15】 Y が、式

【化 6】



（式中、R₄ は水素原子又は置換基を有する低級アルキル基を示す）で表される基である請求項 2 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 16】 m 及び n が共に 0 である請求項 1 記載

のイミダゾール誘導体。

【請求項 17】 6-〔(イミダゾール-2-イル)チオ〕-3-ニトロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン又はその塩である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 18】 6-〔〔1-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール-2-イル〕チオ〕-3-ニトロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン又はその塩である請求項 *



〔式中、A はイミダゾール環上に少なくとも 1 つのニトロ基を有するイミダゾール-1-イル又は縮合イミダゾリル基を示し、X、B、m 及び n は一般式 (I') における定義と同意義を有する〕で表されるイミダゾール誘導体もしくはその医薬的に許容される塩を含有してなる抗菌剤。

【請求項 21】 A が、イミダゾール環上に少なくとも 1 つのニトロ基を有する縮合イミダゾリル基である請求項 20 記載の抗菌剤。

【請求項 22】 ヘリコバクター属菌に対して抗菌作用を示す請求項 20 記載の抗菌剤。

【請求項 23】 ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を示す請求項 20 記載の抗菌剤。

【請求項 24】 請求項 20 記載の一般式 (I) で表されるイミダゾール誘導体もしくはその医薬的に許容される塩を含有してなる抗潰瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はイミダゾール誘導体に関する。より詳細には、本発明は、優れた抗菌活性、特にヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) のようなヘリコバクター属菌に対する強い抗菌活性を有するイミダゾール誘導体及びそれを含有してなる抗菌剤及び抗潰瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】潰瘍治療剤としては、制酸剤、抗コリン剤、抗ガストリン剤、消化管ホルモン剤、抗ペプシン剤、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤、組織修復剤、粘膜保護剤、微小循環改善剤、プロトンポンプ阻害剤等が開発されてきた。特に、これら潰瘍治療剤の中で、強力な酸分泌抑制作用を有しているヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤及びプロトンポンプ阻害剤の開発によって、潰瘍の治療は容易になった。

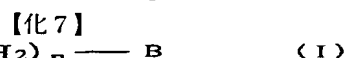
【0003】しかしながら、これら潰瘍治療剤は、投薬を中止した後の潰瘍再発率が高く、それが現在解決すべき大きな問題として残されている。ヘリコバクター・ピロリは、ヘリコバクター (*Helicobacter*) 属に属するグラム陰性の微好気性細菌であり、胃炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍等の再発の大きな原因となる可能性が示唆されている。

【0004】このヘリコバクター・ピロリに起因する各

* 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 19】 6-〔(4-ジメチルアミノメチルイミダゾール-2-イル)チオ〕-3-ニトロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン又はその塩である請求項 1 記載のイミダゾール誘導体。

【請求項 20】 一般式 (I)



種疾患の治療には、現在、ビスマス製剤と抗生物質の二剤併用や、ビスマス製剤、メトロニダゾール (米国特許第 2,944,061 号)、及びテトラサイクリン (例えば米国特許第 2,712,517 号) もしくはアモキシシリン (米国特許第 3,192,198 号) の三剤併用等による化学療法が行われている。上記メトロニダゾールは、抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有するイミダゾール誘導体であり、抗生物質と併用して使用されている。これらビスマス製剤、抗生物質及びメトロニダゾール等は、内服の形で投与されている。

【0005】しかしながら、上記のビスマス製剤、抗生物質及びメトロニダゾール等は、ヘリコバクター・ピロリの増殖を阻止する十分な濃度をその増殖箇所に維持するために、一日に大量投与する必要があり、それによって嘔吐、下痢等の副作用が発現するなど、多くの問題がある。

【0006】抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有する種々の化合物が報告されている。例えば、特開平 5-117268 号公報には抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有するピリジン誘導体が開示されており、ヨーロッパ特許 (EP 0535 528A1) には、抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有するイミダゾール誘導体が開示されている。しかしながら、これらの公報には、ニトロ基を有する二環性縮合イミダゾール化合物の開示はない。また、特開昭 49-70967 号公報、特表平 3-505733 号公報、特開昭 51-125285 号公報、特開昭 50-89370 号公報、特開昭 50-84570 号公報及び特開平 3-173817 号公報には、イミダゾール誘導体が開示されている。しかしながら、これらの公報には、ヘリコバクター属菌に対する抗菌活性を有することについての開示はない。

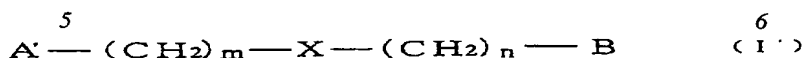
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記問題点を鑑み鋭意研究を重ねた結果、優れた抗菌作用、特にヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリコバクター属菌に対する優れた抗菌作用を有し、さらに抗菌作用に加えて抗潰瘍作用をも有するイミダゾール誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明は、(1) 一般式 (I')

【0009】

【化 8】

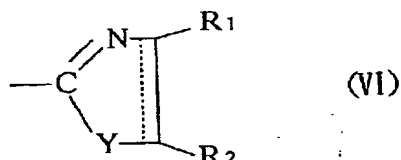


〔式中、A'はイミダゾール環上に少なくとも1つのニトロ基を有する縮合イミダゾリル基を、Xは酸素原子又は硫黄原子を、Bは縮合環を形成していてもよい5又は6員複素環基を、m及びnはそれぞれ0～4の整数を示す〕で表わされるイミダゾール誘導体又はその塩、

(2) Bが、一般式 (VI)

【0010】

〔化9〕



〔式中、R₁及びR₂はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは置換基を有していてもよいカルボキシル基を示すか、又はR₁とR₂はそれらが結合している炭素原子と共に窒素原子を含有していてもよい芳香環を形成していてもよく、R₁及びR₂が結合している炭素原子間の結合は一重結合又は二重結合であり（一重結合の場合には2個の水素が付加されていることを示す）、Yは酸素原子、硫黄原子又は式

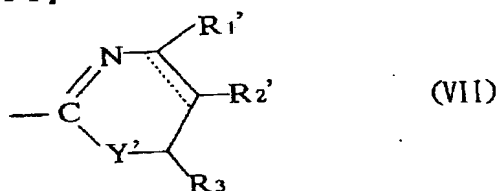
〔化10〕



（式中、R₄は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す）で表される基を示す〕で表わされる5員複素環基である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(3) Bが、一般式 (VII)

【0011】

〔化11〕



〔式中、R₁'及びR₂'はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示すか、又はR₁'とR₂'はそれらが結合している炭素原子と共に窒素原子を含有していてもよい芳香環を形成していてもよく、R₁'及びR₂'が結合している炭素原子間の結合は一重結合又は二重結合であり（一重結合の場合には2個の水素が付加されていることを示す）、R₃は水素原子、炭化水素基又は複素環基を、Y'は酸素原子、硫黄原子又は基

〔化12〕



を示す〕で表わされる6員複素環基である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(4)縮合イミダゾリル基が、環を構成する原子として2～4個の窒素原子を有する前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(5) A'が、イミダゾールと6員複素環との縮合イミダゾリル基である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(6) A'が、イミダゾールと窒素原子を含有する6員複素環との縮合イミダゾリル基である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(7) A'が、イミダゾールとピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン又はトリアジンとの縮合イミダゾリル基である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(8) A'が、イミダゾールとピリジン又はピリダジンの縮合イミダゾリル基である前記

(1)記載のイミダゾール誘導体、(9) A'が、2-又は3-ニトロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル基である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(10) A'が、2-又は3-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル基である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(11) R₁及びR₂が、それぞれ水素原子又は置換基を有する低級アルキル基である前記(2)記載のイミダゾール誘導体、(12) R₁及びR₂の何れか一方が、モノ-又はジ-低級(C₁₋₆)アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基である前記(2)記載のイミダゾール誘導体、(13) R₁及びR₂が、それぞれ炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基である前記(2)記載のイミダゾール誘導体、(14) Xが硫黄原子である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(15) Yが、式

〔化13〕



（式中、R₄は水素原子又は置換基を有する低級アルキル基を示す）で表される基である前記(2)記載のイミダゾール誘導体、(16) m及びnが共に0である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(17) 6-〔(イミダゾール-2-イル)チオ〕-3-ニトロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン又はその塩である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(18) 6-〔〔1-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール-2-イル〕チオ〕-3-ニトロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン又はその塩である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(19) 6-〔(4-ジメチルアミノメチルイミダゾール-2-イル)チオ〕-3-ニトロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン又はその塩である前記(1)記載のイミダゾール誘導体、(20) 一般式 (I)

50 【0012】

【化14】



〔式中、Aはイミダゾール環上に少なくとも1つのニトロ基を有するイミダゾール-1-イル又は縮合イミダゾリル基を示し、X、B、m及びnは上記と同意義を有する〕で表されるイミダゾール誘導体もしくはその医薬的に許容される塩を含有してなる抗菌剤、(21) Aが、イミダゾール環上に少なくとも1つのニトロ基を有する縮合イミダゾリル基である前記(20)記載の抗菌剤、(22)ヘリコバクター属菌に対して抗菌作用を示す前記(20)記載の抗菌剤、(23)ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を示す前記(20)記載の抗菌剤、及び(24)前記(20)記載の一般式(I)で表されるイミダゾール誘導体もしくはその医薬的に許容される塩を含有してなる抗潰瘍剤を提供するものである。

【0013】上記の一般式(I')及び(I)で表わされるイミダゾール誘導体が不整炭素を含有する場合、光学活性化合物及びラセミ体混合物も本発明に包含される。上記の一般式(I')及び(I)の各定義において、詳細は次の通りである。一般式(I')及び(I)の各定義中、「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1~6個を有する基を意味するものとする。

【0014】まず、A'及びAの定義を詳細に説明する。A'又はAで示される「縮合イミダゾリル基」の例としては、イミダゾールと5又は6員環とが縮合してなる縮合イミダゾリル基が挙げられ、このうちイミダゾールと6員環とが縮合してなる縮合イミダゾリル基が好ましい。5又は6員環の例としては、炭素環類(例えば、芳香環又は脂環)、複素環類(例えば、窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子を含有する複素環類)等が挙げられ、このうち複素環類が好ましく、窒素原子を含む複素環類がより好ましい。5員炭素環の好ましい例としては、シクロペンタン、シクロペンテン等が挙げられる。6員炭素環の好ましい例としては、シクロヘキサン、シクロヘキセン、ベンゼン環等が挙げられる。5員複素環の好ましい例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン等の窒素原子を1~2個含有する複素環類が挙げられる。6員複素環の好ましい例としては、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、ピペラジン等の窒素原子を1~3個含有する複素環類が挙げられ、このうちピリジン及びピリダジンが好ましい。

【0015】「縮合イミダゾリル基」としては、環を構成する原子として2~4個の窒素原子を有する縮合イミダゾリル基が好ましい。具体的には、「縮合イミダゾリル基」としては、例えばイミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[4, 5-b]ピラジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリミジニル、イミダ

ゾ[1, 2-d][1, 2, 4]トリアジニル、イミダゾ[1, 5-d][1, 2, 4]トリアジニル、イミダゾ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジニル、イミダゾ[5, 1-f][1, 2, 4]トリアジニル、イミダゾ[1, 5-b]ピリダジニル、1H-プリーニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジニル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジニル等が挙げられる。これらの中で、好ましい例としては、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6もしくは-7もしくは-8-イル基及びイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5もしくは-6もしくは-7もしくは-8-イル基が挙げられ、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル基又はイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル基がより好ましく、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル基が最も好ましい。

【0016】A'又はAで示される「縮合イミダゾリル基」又はAで示される「イミダゾール-1-イル基」がイミダゾール環上に有するニトロ基の数は、好ましくは1~3個、特に1個が好ましい。該ニトロ基は、イミダゾール環を構成する炭素原子に結合しているのが好ましい。A'又はAで示される「イミダゾール環上に少なくとも1つのニトロ基を有する縮合イミダゾリル基」としては、2-又は3-ニトロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル基、2-又は3-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル基等が好ましく、2-又は3-ニトロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル基がより好ましい。また、A'又はAで示される「縮合イミダゾリル基」は、イミダゾール環上以外、即ちイミダゾリル基と縮合している環上にニトロ基を有していてもよい。

【0017】A'又はAで示される「縮合イミダゾリル基」又はAで示される「イミダゾール-1-イル基」が有するニトロ基以外の置換基の好ましい例としては、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、スルホ基、スルファモイル基、モノ-又はジ-低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ-又はジ-低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、アシル基等が挙げられる。

【0018】以下に、上記のニトロ基以外の置換基の定義について詳細に説明する。「モノ-又はジ-低級アルキルアミノ基」の好ましい例としては、直鎖状もしくは分枝状の1又は2個の低級アルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、具体的には、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げ

9

られる。「低級アルキルカルボニルアミノ基」の好ましい例としては、直鎖状もしくは分枝状の低級アルキルカルボニルアミノ基が挙げられ、具体的には、例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、イソプロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等が挙げられる。

【0019】「低級アルコキシカルボニル基」の好ましい例としては、直鎖状もしくは分枝状の低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等が挙げられる。「モノ又はジ低級アルキルカルバモイル基」の好ましい例としては、直鎖状もしくは分枝状の1又は2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。

【0020】「低級アルキル基」の好ましい例としては、直鎖状もしくは分枝状のC₁₋₆アルキル基が挙げられ、具体的には、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。「低級アルコキシ基」の好ましい例としては、直鎖状もしくは分枝状のC₁₋₆アルコキシ基が挙げられ、具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。「アシル基」の好ましい例としては、C₁₋₆アシル基が挙げられ、具体的には、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等が挙げられる。これらの中で、ホルミルが特に好ましい。

【0021】A'又はAで示される「イミダゾール-1-イル基」又は「縮合イミダゾリル基」は、ニトロ基以外の上記置換基を同種もしくは異なって2つ以上有していてもよい。Aで示される「イミダゾール-1-イル基」が有するニトロ基以外の置換基としては、低級アルキル基が好ましい。A'で示される縮合イミダゾリル基がニトロ基以外の置換基を有する場合には、その置換基は環を構成する何れの原子に結合していてもよいが、環を構成する炭素原子に結合しているのが好ましい。

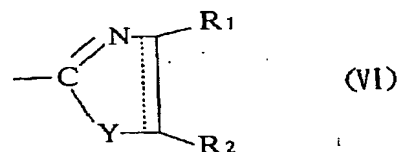
【0022】次に、Bの定義について詳細に説明する。Bの定義中、「縮合環を形成していてもよい5員複素環基」の好ましい例としては、一般式(VI)

【0023】

【化15】

(6)

10



〔式中、R₁及びR₂はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは置換基を有していてもよいカルボキシ基を示すか、又はR₁とR₂はそれらが結合している炭素原子と共に窒素原子を含有していてもよい芳香環を形成していてもよく、R₁及びR₂が結合している炭素原子間の結合は一重結合又は二重結合であり（一重結合の場合には2個の水素が付加されていることを示す）、Yは酸素原子、硫黄原子又は式

【化16】

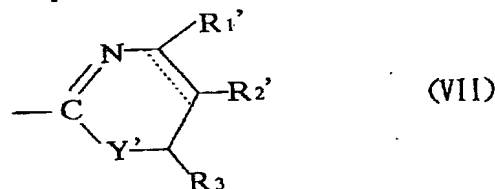


〔式中、R₄は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を示す〕で表される基を示す〕で表わされる5員複素環基が挙げられる。

【0024】また、「縮合環を形成していてもよい6員複素環基」の好ましい例としては、一般式(VII)

【0025】

【化17】



〔式中、R₁'及びR₂'はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示すか、又はR₁'とR₂'はそれらが結合している炭素原子と共に窒素原子を含有していてもよい芳香環を形成していてもよく、R₁'及びR₂'が結合している炭素原子間の結合は一重結合又は二重結合であり（一重結合の場合には2個の水素が付加されていることを示す）、R₃は水素原子、炭化水素基又は複素環基を、Y'は酸素原子、硫黄原子又は基

40 【化18】



を示す〕で表わされる6員複素環基が挙げられる。

【0026】上記の5員複素環基及び6員複素環基の各定義について説明する。R₁、R₂、R₁'及びR₂'の定義中、「低級アルキル基」の好ましい例としては、炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル等）が挙げられ、特に炭素数1~3の直鎖状又は分枝状のアルキル基（例えば、メチ

11

ル、エチル、プロピル等)が好ましい。R₁及びR₂の定義中、「置換基を有していてもよい低級アルキル基」における置換基の好ましい例としては、A又はA'が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられ、それらの中で、モノー又はジー低級アルキルアミノ基が特に好ましい。

【0027】R₁及びR₂の定義中、「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基の好ましい例としては、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環基等が挙げられる。上記「アルキル基」の好ましい例としては、直鎖状もしくは分枝状のC₁₋₆アルキル基(例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等)が挙げられ、C₁₋₃アルキル基がより好ましい。上記「シクロアルキル基」の好ましい例としては、C₃₋₈シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等)が挙げられる。上記「アリール基」の好ましい例としては、C₆₋₁₂アリール基(例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル等)が挙げられる。上記「アラルキル基」の好ましい例としては、C₇₋₁₉アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルエチル等)が挙げられる。上記「複素環基」の好ましい例としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含有する5又は6員複素環基が挙げられ、具体的には、例えばピロリジノ、2-オキソピロリジノ、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピペリジノ、ピペリジニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、インドリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3-ジオキサソラニル、モルホリノ、モルホリニル等が挙げられる。これらの複素環基は、5又は6員環(例えばベンゼン、ピリジン、シクロヘキサン等)と二環性縮合環基(例えば8-キノリル、8-ブリニル等)を形成していてもよい。また、上記アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環基は、さらに1~3個の適当な置換基(例えば水酸基、カルボキシ基、C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいアミノ基等)で置換されていてもよい。

【0028】R₁及びR₂の定義中、「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、C₁₋₆アルキル基が好ましく、C₁₋₃アルキル基がより好ましい。R₁及びR₂の定義中、「置換基を有していてもよいカルボキシ基」の好ましい例としては、カルボキシ基及びエステル類、アミド類等のカルボキシ基の誘導体が挙げられる。上記「エステル類」の例としては、ア

12

ルキルエステル類、シクロアルキルエステル類、アリールエステル類、アラルキルエステル類、複素環で置換されたアルキルエステル類等が挙げられ、上記「アミド類」の例としては、未置換のアミド及びモノー又はジー置換アミド等が挙げられる。置換アミドが有する置換基の例としては、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環で置換されたアルキル等が挙げられ、これらは、カルボキシ基又はアミノ低級アルキル基で置換されていてもよい。これらのアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環基の好ましい例としては、上述と同様のものが挙げられる。上記アミドがジ置換アミドの場合には、それらが結合している窒素原子と共に環を形成していてもよい。そのような環の例としては、窒素原子1~2個を含有する6員環(例えばピリジン、ピラジン等)等が挙げられ、これらの窒素原子を含有する環は、例えば低級アルキル、アラルキル等の置換基を有していてもよい。

【0029】R₁又はR₁'としては、水素原子が好ましい。R₂又はR₂'としては、水素原子又はモノー又はジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基が好ましい。

【0030】R₃の定義中、「炭化水素基」の好ましい例としては、低級アルキル基、アリール基、アラルキル基等の炭素数1~20の炭化水素基が挙げられる。これらの中で、アリール基が特に好ましい。上記「低級アルキル基」の好ましい例は、R₁、R₂、R₁'及びR₂'における定義と同じである。上記「アリール基」の例としては、炭素数6~12のアリール基が挙げられ、好ましい例としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチル、ビフェニル、ナフチル等が挙げられる。これらの中で、特に好ましい例としては、フェニル、トリル等が挙げられる。上記「アラルキル基」の好ましい例としては、ベンジル、フェネチル等が挙げられる。R₃の定義中、「複素環基」の例としては、R₁又はR₂における置換基の定義で説明したものと同様のものが挙げられ、それらの中で好ましい例としては、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジル、フルフリル等が挙げられる。

【0031】R₄の定義中、「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基の例としては、直鎖状もしくは分枝状のC₁₋₈アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル、tert-ブチル等)が挙げられ、好ましい例としては、直鎖状もしくは分枝状のC₁₋₃アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等)が挙げられる。

【0032】R₄の定義中、「置換基を有していてもよいアルキル基」が有する置換基の例としては、芳香環基、1~3個の水酸基、置換基を有していてもよい1~3個のアミノ基等が挙げられる。上記「芳香環基」にお

13

ける芳香環の例としては、窒素原子を1～3個含有していてもよいC₆₋₁₂芳香環が挙げられ、具体的には、例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、キノリン、イソキノリン、ベンゼン、ナフタレン等が挙げられる。これらのC₆₋₁₂芳香環は、C₁₋₆アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等）、C₁₋₆アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ等）、芳香環基（例えばフェニル、ピラジニル等）等で置換されていてもよい。上記「置換基を有していてもよいアミノ基」の例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルベンジルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノ等が挙げられる。

【0033】R₄の定義中、「置換基を有していてもよいアルキル基」が有する置換基の好ましい例としては、水酸基が挙げられる。R₄としては、水素原子又は置換基を有していてもよいC₁₋₃アルキル基が好ましい。

【0034】R₁とR₂が、それらが結合している炭素原子と共に窒素原子1～2個を含有していてもよい芳香環を形成した場合、その形成される芳香環の好ましい例としては、ベンゼン、ピリジン、ピラジン等の6員芳香環が挙げられ、これらの中で特に好ましい例としては、ベンゼンが挙げられる。Yとしては、式

【化19】



で表される基が好ましく、Y'としては、基

【化20】



が好ましい。Bで示される縮合環を形成していてもよい5又は6員複素環基は、任意に置換基を有していてもよい。該置換基の例としては、A又はA'が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【0035】Bとしては、縮合環を形成していてもよい5員複素環基が好ましい。より好ましくは、Bは、前記一般式(VI)で表される5員複素環基であり、とりわけ前記一般式(VI)において、R₁が水素原子、低級アルキル基で置換されたカルボキシル基、又は式

【0036】

【化21】



(式中、R₅は水素原子を、R₆はアミノあるいはカルボキシルで置換された低級アルキルを示すか、又はR₅とR₆はそれらが結合している窒素原子と共にさらに窒素原子を含有していてもよい6員複素環を形成していてもよく、該複素環は、フェニルで置換されていてもよい低

14

級アルキル基により置換されていてもよい)で表される基を示し、R₂が水素原子あるいは低級アルキルアミノで置換されていてもよい低級アルキル基を示すか、又はR₁とR₂がそれらが結合している炭素原子と共に窒素原子を含有していてもよい6員芳香環を形成していてもよく、Yが酸素原子、硫黄原子又は式

【化22】



10 (式中、R₇は水素原子、又は①水酸基；②低級アルキル、低級アルコキシもしくはフェニルで置換されていてもよいフェニル基；③又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子を含有する6員複素環基等の置換基①～③によって置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基を示す)で表される基を示すものが好ましい。

【0037】最も好ましくは、Bは、前記一般式(VI)で表される5員複素環基であり、とりわけ前記一般式(VI)において、R₁が水素原子を示し、R₂が水素原子又は低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基を示し、かつYが式

【化23】



(式中、R₇'は水素原子又は水酸基によって置換されたC₁₋₃アルキル基を示す)で表される基を示すものが好ましい。

【0038】一般式(I')及び(I)の定義中、Xとしては硫黄原子が好ましい。mとしては0～2の整数が好ましく、0がより好ましい。nとしては0が好ましい。一般式(I')又は(I)で表される化合物の好ましい例としては、6-[(イミダゾール-2-イル)チオ]-3-ニトロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(実施例6-3で製造された化合物)、6-[[1-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール-2-イル]チオ]-3-ニトロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(実施例9-8で製造された化合物)又は6-[(4-ジメチルアミノメチルイミダゾール-2-イル)チオ]-3-ニトロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(実施例11で製造された化合物)、これらの塩等が挙げられる。

40

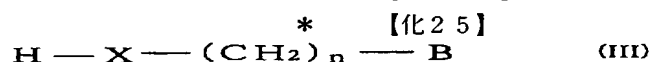
【0039】一般式(I')及び(I)で表わされるイミダゾール誘導体〔以下、それぞれ化合物(I')及び(I)と略することもある〕は、その分子中に塩基性を示す基又は酸性を示す基が存在するとき、酸又は塩基と塩を形成することができる。これらの塩の種類は、特に限定されない。塩基性を示す基が存在するときの塩の例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン塩等の無機酸との塩や、酢酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。また、酸性を示

50

す基が存在するときの塩の例としては、アルカリ金属（例えばナトリウム、カリウム等）との塩が挙げられる。上記の塩は、一般に医薬的に許容される塩として使用することができる。

【0040】本発明の化合物（I'）は、例えば以下の方法で製造することができる。

①一般式 (II')



〔式中、各記号は上記と同意義を有する〕で表わされる化合物又はその塩とを、又は

②一般式 (IV')

【 0 0 4 3 】

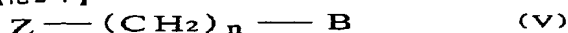
【化 2 6】



〔式中、各記号は上記と同意義を有する〕で表わされる化合物又はその塩と一般式（V）

【 0 0 4 4 】

【化 2 7】



〔式中、各記号は上記と同意義を有する〕で表わされる化合物又はその塩とを、下記反応条件下で反応させることにより製造することができる。

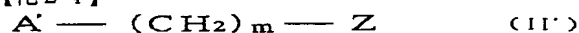
【0045】一般式(II')及び一般式(V)の定義において、Zで示されている反応性基としては、当該分野で一般的に用いられる反応性基を使用することができ、反応性基の好ましい例としては、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、C₆~C₁₀アリアルスルホニルオキシ基(例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシ等)、C₁~C₄アルキルスルホニルオキシ基(例えばメタンスルホニルオキシ等)等が挙げられる。

【0046】一般式(II')、(III)、(IV')及び(V)の各定義(Zを除く)における好ましい例は、一般式(I')での説明と同様である。本反応は、エーテル類(例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン化炭化水素類(例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素類(例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中で行うことができる。

【0047】また、本反応は、必要により、塩基の存在下で行うことができ、このような塩基としては、例えば4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等の有機塩基や、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、

* 【0 0 4 1】

【化24】



〔式中、各記号は上記と同意義を有し、Zは反応性基を示す〕で表わされる化合物又はその塩と一般式(III)

【 0 0 4 2 】

【化 2 5】



10 水素化カリウム等が用いられる。

【0048】本反応において、反応温度は約 -50°C ～ 100°C が適切であり、約 0°C ～ 50°C が好ましい。反応時間は通常約1～48時間であり、約5～10時間が好ましい。本反応を行う場合は、一般式(II')又は(V)で表わされる化合物1モルに対して、一般式(III)又は(IV')で表わされる化合物を約1～10モル量使用するのが適切であり、約1～3モル量使用するのが好ましい。

【0049】本反応で合成された反応生成物は、公知の
20 手段、例えば溶媒抽出、液性変換、転溶、塩析、晶出、
再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製する
ことができる。上記反応によって得られる化合物

(I') は、所望により、当該分野で一般的に用いられている常法に従って、その塩に変換することができる。

【0050】なお、化合物（I'）を製造する際に使用される原料化合物（II'）、（III）、（IV'）及び（V）の塩としては、化合物（I'）で適用される塩と同様の塩を適用することができる。上記の化合物

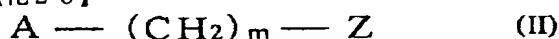
(I') を製造する際に使用される原料化合物 (II')、
30 (III)、(IV') 及び (V) は、自体公知の方法又は後述の実施例に記載の方法あるいはそれに準じた方法等によって合成することができる。

【0051】本発明の化合物（I）は、例えば

①一般式 (11)

【0052】

【化28】

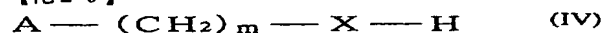


〔式中、各記号は上記と同意義を有する〕で表される化合物又はその塩と前記化合物(III)又はその塩とを、又は

②一般式 (IV)

【 0 0 5 3 】

【化 2 9】



〔式中、各記号は上記と同意義を有する〕で表される化合物又はその塩と前記化合物（Ⅴ）又はその塩とを、上記化合物（Ⅰ'）の製造方法と同様の反応条件下で反応させることにより製造することができる。

50 【0054】本発明の化合物（I）又はその塩は、抗菌

17

作用、特にヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリコバクター属菌に対する強い抗菌活性を有するために、抗菌剤として、上記のようなヘリコバクター・ピロリに起因する各種消化器系統の疾患（例えば十二指腸潰瘍、胃潰瘍、慢性胃炎等）の予防又は治療に有効である。また、本発明の化合物（I）又はその塩は、ヘリコバクター属菌以外に、スタフィロコッカス・アウレウス等のグラム陽性菌、及びヘモフィルス・インフルエンザエ、モラキセラ・カタラリス等のグラム陰性菌にも抗菌作用を示す。

【0055】更に、本発明の化合物（I）又はその塩は、ヘリコバクター・ピロリに起因しないストレス性潰瘍のような潰瘍の予防又は治療にも有効であり、新規な抗潰瘍剤として十二指腸潰瘍及び胃潰瘍等の予防又は治療に有効である。本発明の化合物（I）又はその医薬的に許容される塩は、抗菌剤及び抗潰瘍剤として、ヒト等の哺乳動物に経口的又は非経口的に投与することができ、一般に、経口的な投与が好ましい。

【0056】経口投与する場合の剤形の例としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられる。また、非経口投与する場合の剤形の例としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。

【0057】本発明の化合物（I）又はその医薬的に許容される塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている自体公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

【0058】例えば、本発明の化合物（I）又はその医薬的に許容される塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤及び懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セ

18

ルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。結合剤の例としては、5～10重量%デンプンのり液、10～20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1～5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル40等が挙げられる。懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

【0059】更に、本発明の化合物（I）又はその医薬的に許容される塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、製剤分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を添加することができる。一般式（I）で表される化合物又はその医薬的に許容される塩は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、経口投与の場合には、成人1日当たりの投与量は約1～約500mgが適切であり、約10～約200mgが好ましい。上記の投与量の範囲では、毒性は見られない。

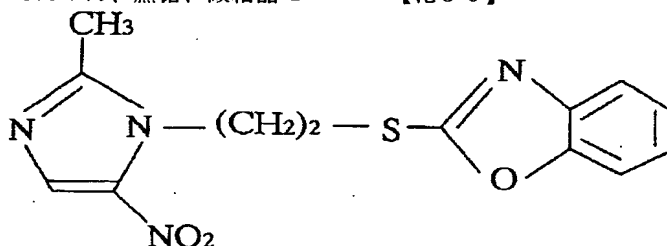
【0060】また、本発明の化合物（I）又はその医薬的に許容される塩は、他の抗菌剤及び抗潰瘍剤と併用して投与することもできる。以下実施例、製剤例、試験例を示して、本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されないものであることはいうまでもない。

【0061】実施例1

1-（ベンズオキサゾール-2-イル）チオエチル-2-メチル-5-ニトロイミダゾールの製造

【0062】

【化30】

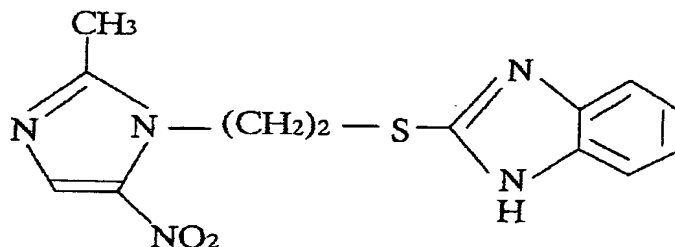


19

(1) 2-メチル-5-ニトロ-1-[2-(トルエン
スルホニルオキシ)エチル]イミダゾール

2-メチル-5-ニトロ-1-イミダゾールエタノール
(5.2 g)、塩化パラトルエンスルホン酸(5.7
g)及びトリエチルアミン(3.4 g)を、ジクロロメ
タン(100 ml)に溶解し、40℃で終夜撹拌した。水
洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残
渣にエチルエーテルを加えて濾取することにより、2-
メチル-5-ニトロ-1-[2-(トルエンスルホニル
オキシ)エチル]イミダゾールの結晶(8.9 g)を得
た。

【0063】(2) 1-(ベンズオキサゾール-2-イ
ル)チオエチル-2-メチル-5-ニトロイミダゾール
水素化ナトリウム(60重量%含量)(0.132 g)
を、ジメチルホルムアミド(10 ml)に加えて室温で1
0分間撹拌し、さらに2-メルカプトベンズオキサゾ
ール(0.45 g)を加えて室温で30分間撹拌した。撹
拌後、5-メチル-2-ニトロ-1-[2-(トルエン*

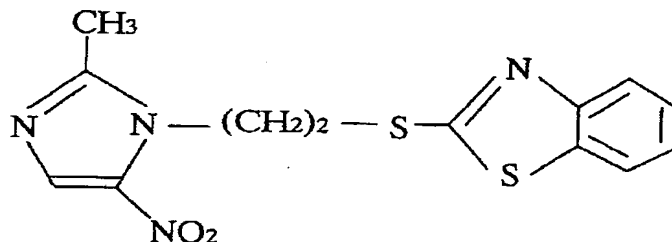


2-メルカプトベンズオキサゾール(0.45 g)の代
わりに2-メルカプトベンズイミダゾール(0.45
g)を使用し、実施例1に記載の方法に準じて2-メチ
ル-5-ニトロ-1-[2-(トルエンスルホニルオキシ)
エチル]イミダゾールと反応させることにより、標
記化合物(0.52 g)が得られた。

融点 290~292℃(分解)

元素分析: $C_{13}H_{13}N_5O_2S \cdot 1/2 H_2O$

※



2-メルカプトベンズオキサゾール(0.45 g)の代
わりに2-メルカプトベンズチアゾール(0.45 g)
を使用し、実施例1に記載の方法に準じて2-メチル-
5-ニトロ-1-[2-(トルエンスルホニルオキシ)
エチル]イミダゾールと反応させることにより、標記化
合物(0.61 g)が得られた。

融点 121~122℃

元素分析: $C_{13}H_{12}N_4O_2S_2$

20

*スルホニルオキシ)エチル]イミダゾール(0.97
g)をさらに加え、60℃で終夜加熱撹拌した。その
後、反応液に水(100 ml)を加え、ジクロロメタンで
抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を
留去し、残渣をジクロロメタン/エチルエーテルより再
結晶させることにより、1-(ベンズオキサゾール-2-
イル)チオエチル-2-メチル-5-ニトロイミダゾ
ール(0.80 g)が得られた。

融点 144~145℃

元素分析: $C_{13}H_{12}N_4O_3S$

理論値: C 51.31 H 3.97 N 18.41

実測値: C 51.15 H 4.04 N 18.34

【0064】実施例2

1-(ベンズイミダゾール-2-イル)チオエチル-2-
メチル-5-ニトロイミダゾールの製造

【0065】

【化31】

※理論値: C 49.99 H 4.52 N 22.42

実測値: C 50.31 H 4.48 N 22.71

【0066】実施例3

1-(ベンズチアゾール-2-イル)チオエチル-2-
メチル-5-ニトロイミダゾールの製造

【0067】

【化32】

理論値: C 48.73 H 3.78 N 17.49

実測値: C 48.71 H 3.79 N 17.42

【0068】実施例4

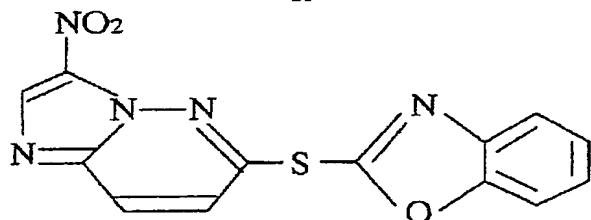
6-(ベンズオキサゾール-2-イル)チオ-3-ニト
ロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの製造

【0069】

【化33】

50

21



水素化ナトリウム（60%含量）（0.132g）を、ジメチルホルムアミド（10ml）に懸濁し、2-メルカプトベンズオキサゾール（0.45g）を加えて室温で10分間撹拌した。撹拌後、6-クロロ-3-ニトロイミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン（0.60g）をさらに加え、120℃で10時間加熱撹拌した。その後、さらに水（100ml）を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、残渣をジクロロメタンより再結晶させることにより、6-（ベンズオキサゾール-2-イル）チオ-3-ニトロイミダゾ〔1,2-b〕ピリダジンの結晶（0.56g）が得られた。

融点 176～178℃

元素分析：C₁₃H₇N₅O₃S

理論値：C 49.84 H 2.25 N 22.35

実測値：C 49.72 H 2.05 N 21.97

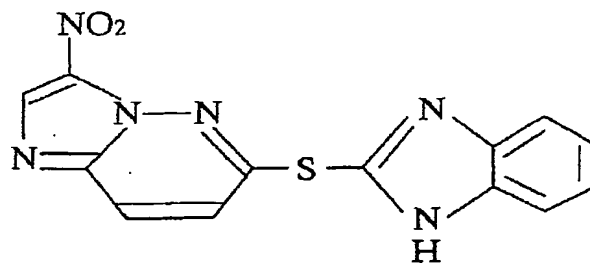
【0070】実施例5

6-（ベンズイミダゾール-2-イル）チオ-3-ニトロイミダゾ〔1,2-b〕ピリダジンの製造

22

【0071】

【化34】



2-メルカプトベンズオキサゾール（0.45g）の代わりに2-メルカプトベンズイミダゾール（0.45g）を用い、実施例4に記載の方法に準じ、標記化合物（0.60g）を得た。

融点 283～285℃

元素分析：C₁₃H₈N₆O₂S

理論値：C 50.00 H 2.58 N 26.91

実測値：C 50.13 H 2.41 N 26.73

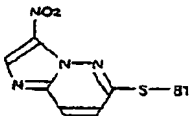
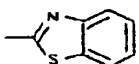
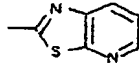


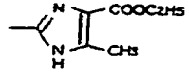
20 【0072】実施例6

6-クロロ-3-ニトロイミダゾ〔1,2-b〕ピリダジンを用い、実施例4に記載の方法に準じ、表1に示す化合物を得た。

【0073】

【表1】

表 1

						
実施例番号	B ₁	分子式 (分子量)	融点 (°C)	元素分析値 (理論値) (実験値)		
				C	H	N
6-1		C ₁₂ H ₇ N ₅ O ₂ S ₂ (329.36)	210-211	47.41 (47.22)	2.14 (2.36)	21.26 (21.20)
6-2		C ₁₂ H ₈ N ₆ O ₂ S ₂ (330.34)	非結晶性 固体	43.63 (43.51)	1.83 (2.06)	-25.44 (25.33)
6-3		C ₉ H ₆ N ₆ O ₂ S (262.24)	229-230	41.22 (41.23)	2.31 (2.29)	32.05 (32.35)
6-4		C ₉ H ₇ N ₅ O ₂ S ₂ (281.31)	223-225	38.43 (38.43)	2.51 (2.54)	24.89 (25.09)
6-5		C ₁₃ H ₁₂ N ₆ O ₄ S ・ HCl (384.80)	188-189	40.58 (40.89)	3.41 (3.10)	21.84 (22.02)

【0074】実施例 7

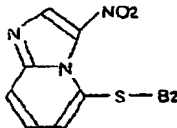
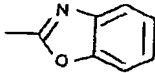
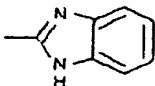
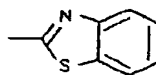
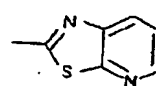
5-クロロ-3-ニトロイミダゾ [1, 2-a] ピリジンを用い、実施例 4 に記載の方法に準じ、表 2 に示す化

合物を得た。

【0075】

【表 2】

表 2

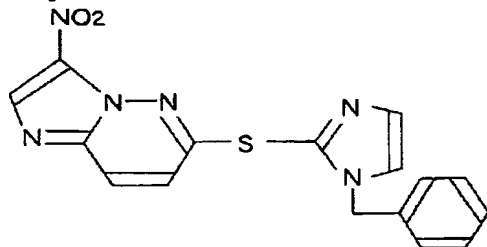
						
実施例番号	B ₂	分子式 (分子量)	融点 (°C)	元素分析値 (理論値)		
				C	H	N
7-1		C ₁₁ H ₈ N ₄ O ₂ S (312.30)	148-149	53.84 53.90	2.58 2.52	17.94 17.93
7-2		C ₁₁ H ₈ N ₄ O ₂ S (311.32)	243-244	54.01 (54.25)	2.91 2.94	22.50 23.03
7-3		C ₁₁ H ₈ N ₄ O ₂ S ₂ (328.36)	184-185	51.21 (51.05)	2.46 2.40	17.06 17.23
7-4		C ₁₁ H ₇ N ₄ O ₂ S ₂ (329.35)	138-139	47.41 (47.29)	2.14 2.09	21.26 21.32

【0076】実施例 8

1-ベンジル-2-〔(3-ニトロイミダゾ〔1, 2-
b〕-ピリダジン-6-イル) チオ〕イミダゾール・1
塩酸

【0077】

【化35】



実施例 6-3 で得られた 2-〔(3-ニトロイミダゾ
〔1, 2-b〕-ピリダジン-6-イル) チオ〕イミダ
ゾール (262mg) を水素化ナトリウム (6%) (40m
g) のジメチルホルムアミド (20ml) の懸濁液に 0℃
で加えた後、10 分間攪拌した。反応液に臭化ベンジル
(170mg) を加え 3 時間室温で攪拌した後、反応液に

水 (100ml) を加え、ジクロロメタンで抽出後、無水
硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、得ら
れた固体をジクロロメタンに溶解し、4 規定塩化水素の
酢酸エチルエステル溶液 (1ml) を加えた。溶媒を留去
後、残渣をエタノール-エチルエーテルより再結晶し、
融点 147-150℃ の 1-ベンジル-2-〔(3-ニ
トロイミダゾ〔1, 2-b〕-ピリダジン-6-イル)
チオ〕イミダゾール・1 塩酸の無色結晶 (154mg) を
得た。

元素分析: C₁₆H₁₂N₆O₂S · HCl

理論値 : C 49.42 H 3.37 N 21.61

実測値 : C 49.11 H 3.27 N 21.64

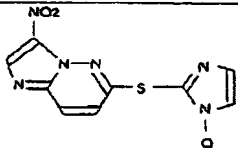
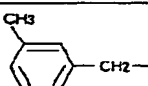
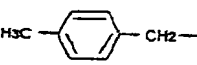
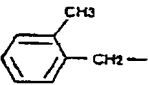
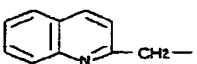
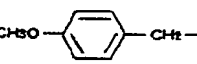
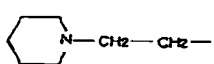
【0078】実施例 9

実施例 6 で得られた 2-〔(3-ニトロイミダゾ〔1,
2-b〕ピリダジン-6-イル) チオ〕イミダゾールを
用い、実施例 8 に記載の方法に準じ、表 3 に示す化合物
を得た。

【0079】

【表 3】

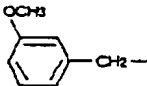
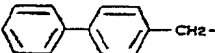
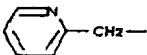
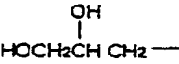
表 3

						
化合物番号	Q	分子式 (分子量)	融点 (°C)	元素分析値 理論値 (実験値)		
				C	H	N
9-1		$C_{17}H_{14}N_6O_2S$ · HCl (402.86)	162-163	50.68 (50.34)	3.75 (3.69)	20.86 (20.83)
9-2		$C_{17}H_{14}N_6O_2S$ (411.87)	164-166	49.58 (49.61)	3.92 (3.84)	20.40 (20.09)
9-3		$C_{17}H_{14}N_6O_2S$ · HCl (402.86)	130-132	50.68 (50.84)	3.75 (3.79)	20.86 (20.43)
9-4		$C_{18}H_{13}N_7O_2S$ · 2HCl (476.35)	非結晶性 固体	46.16 (45.92)	3.47 (3.36)	19.83 (19.93)
9-5		$C_{17}H_{13}N_6O_2S$ · HCl (418.86)	159-161	48.75 (48.28)	3.61 (3.57)	20.06 (19.85)
9-6		$C_{15}H_{17}N_7O_2S$ · 2HCl (432.33)	非結晶性 固体	41.67 (41.71)	4.43 (4.42)	22.68 (22.54)

【0080】

40 【表4】

表 3 (続き)

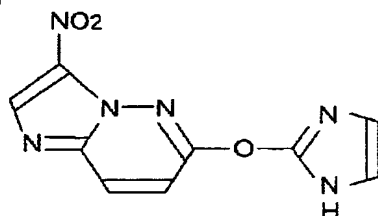
実施例番号	Q	分子式 (分子量)	融点 (°C)	元素分析値		
				理論値 (実測値) C	H	N
9-7		$C_{17}H_{15}N_3O_3S$ · HCl (418.86)	179-181	48.75 (48.37)	3.61 (3.64)	20.06 (20.12)
9-8	$HO(CH_2)_2-$	$C_{11}H_{10}N_3O_3S$ (306.31)	172-174	43.13 (43.00)	3.29 (3.29)	27.44 (27.11)
9-9		$C_{22}H_{16}N_3O_2S$ (464.94)	171-173	56.83 (56.63)	3.69 (3.71)	18.08 (17.96)
9-10	CH_3-	$C_{10}H_8N_3O_2S$ · 2HCl (349.20)	224-226	34.40 (33.98)	2.89 (2.87)	24.07 (23.92)
9-11		$C_{15}H_{11}N_7O_2S$ · 2HCl (426.29)	非結晶性 固体	42.26 (42.17)	3.07 (3.08)	23.00 (22.91)
9-12	$CH_3(CH_2)_7-$	$C_{17}H_{22}N_3O_2S$ · HCl · H ₂ O (428.95)	133-135	47.60 (47.65)	5.87 (5.78)	19.58 (20.08)
9-13		$C_{12}H_{12}N_3O_4S$ · HCl (372.79)	193-196	38.66 (38.51)	3.52 (3.51)	22.54 (22.67)

【0081】実施例10

6- (ベンズイミダゾール-2-イル) オキシ-3-ニ
トロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン

【0082】

【化36】



2-ヒドロキシベンズイミダゾール (0.8 g) と 6-
クロロ-3-ニトロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン
(0.6 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に

水素化ナトリウム (60%) (0.12 g) を加え、室
温で2日間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水、メタノ
ール、ジメチルスルホキシドで洗浄し、融点322-3
23℃の6- (ベンズイミダゾール-2-イル) オキシ
-3-ニトロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンの無色
結晶 (0.22 g) を得た。

元素分析: $C_{13}H_8N_6O_3$

理論値: C 52.71 H 2.72 N 28.37

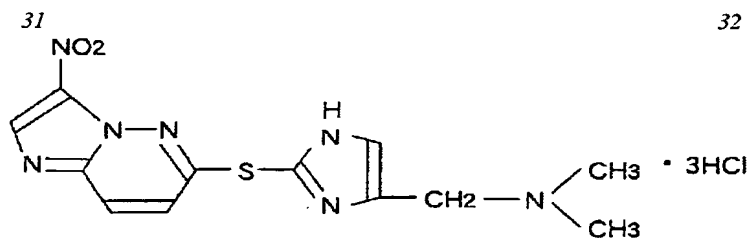
実測値: C 53.12 H 2.82 N 28.14

【0083】実施例11

6- [(4-ジメチルアミノメチルイミダゾール-2-
イル) チオ] -3-ニトロイミダゾ [1, 2-b] ピリ
ダジン・3塩酸塩

【0084】

【化37】



50%ジメチルアミン水溶液(990mg)を0℃に冷却し、そこへ酢酸(1ml)と37%ホルムアルデヒド(1.2g)を加えた。この溶液に、実施例6-3で得られた2-[(3-ニトロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)チオ]イミダゾール(0.26g)を加え、50℃で48時間加熱撹拌した。反応溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、それに4規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液(1ml)を加えた。溶媒を留去し、析出した結晶をジクロロメタンに懸濁させ、濾取することにより、融点175-177℃の6-[(4-ジメチルアミ*

*ノメチルイミダゾール-2-イル)チオ]-3-ニトロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン・3塩酸塩の無色結晶(52mg)を得た。

10 元素分析: $C_{12}H_{13}N_7O_2S \cdot 3HCl$

理論値: C 33.62 H 3.76 N 22.87

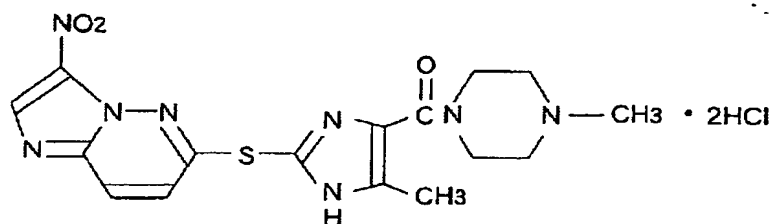
実測値: C 33.54 H 3.89 N 22.37

【0085】実施例12

5-メチル-4-(4-メチルピペラジノカルボニル)-2-[(3-ニトロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)チオ]イミダゾール・2塩酸塩

【0086】

【化38】



4-カルボキシ-5-メチル-2-メルカプトイミダゾール(158mg)、N-メチルピペラジン(100mg)及びトリエチルアミン(100mg)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液にシアノりん酸ジエチル(196mg)を加え、0℃で30分間撹拌した。水(5ml)を加えて室温で30分間撹拌した後、溶媒を留去し、析出する固体をエーテルに懸濁し、濾取した(248mg)。これを実施例4と同様の操作に付し、得られた5-メチル-4-(4-メチルピペラジノ)カルボニル-2-[(3-ニトロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)チオ]イミダゾール(30mg)を塩酸塩に変換し、融点194-196℃の5-メチル-4-(4-メ*

※チルピペラジノカルボニル)-2-[(3-ニトロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)チオ]イミダゾール・2塩酸塩の無色結晶(43mg)を得た。

30 元素分析: $C_{16}H_{18}N_8O_3S \cdot 2HCl$

理論値: C 43.79 H 4.36 N 25.53

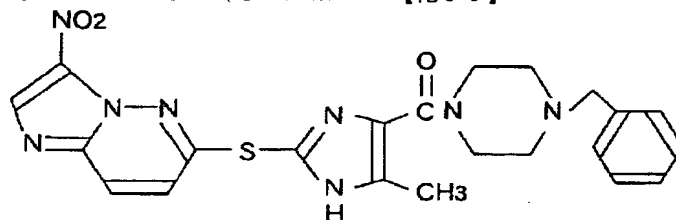
実測値: C 43.92 H 4.43 N 25.32

【0087】実施例13

4-(4-ベンジルピペラジノカルボニル)-5-メチル-2-[(3-ニトロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)チオ]イミダゾール・2塩酸塩

【0088】

【化39】



4-カルボキシ-5-メチル-2-メルカプトイミダゾールを用い、実施例12に記載の方法に準じ、融点178-180℃の4-(4-ベンジルピペラジノカルボニル)-5-メチル-2-[(3-ニトロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)チオ]イミダゾール・

2塩酸塩の無色結晶を得た。

元素分析: $C_{22}H_{22}N_8O_3S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

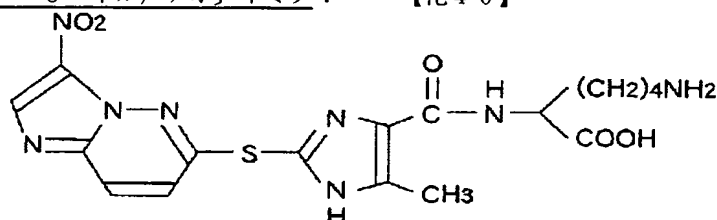
理論値: C 47.15 H 4.50 N 19.99

実測値: C 46.89 H 4.71 N 19.51

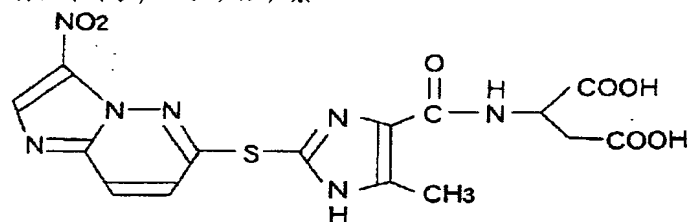
50 【0089】実施例14

33

4-〔(5-アミノ-1-カルボキシ)ペンチルアミノ
カルボニル〕-5-メチル-2-〔(3-ニトロイミダ
ゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル)チオ〕イミダゾール*



4-カルボキシ-5-メチル-2-メルカプトイミダゾール (316mg) と Nε-第三ブトキシカルボニルリジン第三ブチルエステル (604mg) とを用いて、実施例 12 に記載の方法に準じ、4-〔(5-第三ブトキシカルボニルアミノ-1-第三ブトキシカルボニル)ペンチルアミノカルボニル〕-5-メチル-2-〔(3-ニトロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル)チオ〕イミダゾール (402mg) を得た。この化合物 (211mg) をトリフルオロ酢酸 (5ml) に溶解し、室温で 30 分間放置した。トリフルオロ酢酸を留去し、アセトニトリル (10ml) に溶解後、濃塩酸 (0.105ml) を加えた。溶媒を留去し、析出する結晶をエチルエーテルに懸濁させ、濾取することにより、融点 178-180℃ の 4-(5-アミノ-1-カルボキシ)ペンチルア※



4-カルボキシ-5-メチル-2-メルカプトイミダゾールとアスパラギン酸ジ第三ブチルエステルを用いて、実施例 12 及び実施例 14 に記載の方法に準じ、融点 170-172℃ の 4-〔(1, 2-ジカルボキシ)エチルアミノカルボニル〕-5-メチル-2-〔(3-ニトロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル)チオ〕イミダゾール・1 塩酸塩の無色結晶 (187mg) を得た。

*ゾール・2 塩酸塩
【0090】
【化40】

※ミノカルボニル-5-メチル-2-〔(3-ニトロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル)チオ〕イミダゾール・2 塩酸塩の無色結晶 (187mg) を得た。

元素分析: C₁₇H₂₀N₈O₅S · 2HCl

理論値 C 39.16 H 4.25 N 21.49

実測値 C 39.31 H 4.19 N 21.17

【0091】実施例 15

4-〔(1, 2-ジカルボキシ)エチルアミノカルボニル〕-5-メチル-2-〔(3-ニトロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル)チオ〕イミダゾール・1 塩酸塩

【0092】

【化41】

★オ〕イミダゾール・1 塩酸塩の無色結晶を得た。

元素分析: C₁₅H₁₃N₇O₇S · HCl

理論値 C 38.17 H 2.78 N 20.78

実測値 C 38.01 H 2.54 N 20.92

【0093】製剤例 1

カプセル剤

(1) 実施例 9-8 で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	90mg
(3) 微結晶セルロース	70mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg

1 カプセル

180mg

上記 (1)、(2) 及び (3) の全量と 5mg の (4) を混和した後、顆粒化し、これに残りの (4) (5mg) を

加えて、全体をゼラチンカプセルに封入した。

【0094】製剤例 2

錠剤

(1) 実施例 9-8 で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	35mg
(3) コーンスターチ	150mg
(4) 微結晶セルロース	30mg

(5) ステアリン酸マグネシウム

5 mg

1錠

230 mg

上記(1)、(2)及び(3)の全量と20mgの(4)及び2.5mgの(5)を混和した後、顆粒化し、この顆粒に残りの(4)(10mg)及び(5)(2.5mg)を加えて加圧成型し、錠剤とした。

【0095】試験例1

ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する抗菌活性試験

(試験方法) 実施例1～6、9及び10で合成した化合物を使用し、各々の抗菌活性を以下の方法〔寒天希釈 (Agar Dilution) 方法〕によって測定した。被験化合物を、各々ジメチルスルホキシドに溶解し、滅菌蒸留水で2倍ずつ段階的に希釈することによって被験サンプルを調製した。培地として7%馬血液加Brucella agarを使用し、調製した被験サンプル2ミリリットルを、各々7%馬血液加Brucella agar 18ミリリットルと混和することによって、測定用平板を作製した。

【0096】被験菌として、ヘリコバクター・ピロリ菌株 NCTC11637、CPY433 を使用し。各々の被験菌は、

*2. 5%牛胎児血清加Brucella broth培地を使用して、CampyPak™ (BBL® Beckton Dickinson Microbiology Systems) を挿入したガスバックジャー中で、37℃、20時間振盪培養した。同培地で約 10^6 CFU/mlに調製した各菌液5マイクロリットルを、各々の測定用平板に接種し、CampyPak™と水を含ませた脱脂綿を挿入したガスバックジャー中で、37℃、4日間培養した。培養後、菌株の発育を肉眼で観察し、菌株の発育が観察されない最低濃度を該被験化合物のMIC値 (最小発育阻止濃度) とした。陽性対照として、メトロニダゾール (公知の抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有するイミダゾール誘導体) を使用し、被験化合物と同様に操作してメトロニダゾールのMIC値を求めた。

【0097】(試験結果) 被験化合物 (実施例1～6、9及び10で合成した化合物) とメトロニダゾール (陽性対照) のMIC値の結果を表4に示す。

【0098】

【表5】

ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用

化合物 (実施例番号)	MIC (μ g/ml)	
	H. ピロリ NCTC 11637	H. ピロリ CPY 433
実施例 1	≤ 0.05	0.78
実施例 2	≤ 0.05	0.39
実施例 3	≤ 0.05	≤ 0.05
実施例 4	≤ 0.05	≤ 0.05
実施例 5	≤ 0.05	≤ 0.05
実施例 6-1	≤ 0.05	≤ 0.05
6-3	≤ 0.006	0.013
6-4	≤ 0.006	0.013
実施例 9-1	≤ 0.006	0.025
実施例 10	≤ 0.006	≤ 0.006
メトロニダゾール	0.39	6.25

表4から、試験に使用したヘリコバクター・ピロリの全ての菌株において、本発明の化合物は、メトロニダゾールよりも強い抗菌活性を有していることが明らかである。

【0099】

【発明の効果】本発明の化合物 (I')、(I) 又はそ

の塩は、ヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリコバクター属菌に対して強い抗菌活性を有している。従って、本発明の化合物 (I')、(I) 又はその塩を使用すれば、ヘリコバクター属菌 (特にヘリコバクター・ピロリ) に対する従来の抗菌剤の有効量より非常に少ない投与量で望ましい抗菌効果を得ることができる。

【0100】本発明の化合物(I')、(I)又はその塩は、特にヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリコバクター属菌に対する強い抗菌活性を有するために、抗菌剤として、ヘリコバクター属菌に起因する十二指腸潰瘍、胃潰瘍、慢性胃炎等の各種の疾患の予防又は治療に有効であり、ヘリコバクター・ピロリは潰瘍を再発させる大きな原因でもあるため、本発明の化合物(I')、(I)又はその塩は、潰瘍の再発防止にも有効である。

【0101】また、本発明の化合物(I')、(I)又はその塩は、スタフィロコッカス・アウレウス等のグラム陽性菌、及びヘモフィルス・インフルエンザエ、モラキセラ・カタラリス等のようなグラム陰性菌に対する優

れた抗菌作用も有している。従って、本発明の化合物(I')、(I)又はその塩は、抗菌剤として、これらの菌に起因する各種の疾患の予防又は治療にも有効である。

【0102】更に、本発明の化合物(I')、(I)又はその塩は、上記の作用に加えて、抗潰瘍剤として、ヘリコバクター属菌に起因しないストレス性潰瘍のような潰瘍の予防又は治療にも有効である。本発明の化合物(I')、(I)又はその塩は、安定かつ低毒性である。即ち、本発明は、副作用のない優れた抗菌剤及び抗潰瘍剤を提供するものである。

10

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

C 0 7 D 403/12
417/12
487/04
519/00

識別記号

2 2 3
2 2 3
1 4 4
3 0 1

庁内整理番号

7019-4C

F I

技術表示箇所